

WEST



Generate Collection

Print

L1: Entry 1 of 3

File: JPAB

Oct 4, 1994

PUB-NO: JP406279311A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 06279311 A

TITLE: ACTIVATION AGENT FOR PROTEIN KINASE C ISOZYME

PUBN-DATE: October 4, 1994

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TAMURA, YASUSHI

MUNEDA, YASUJI

YAZAWA, KAZUYOSHI

KONDO, SEI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

SAGAMI CHEM RES CENTER

NIPPON SHOJI KK

APPL-NO: JP05090522

APPL-DATE: March 26, 1993

INT-CL (IPC): A61K 37/22; A61K 31/66

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide the subject activation agent having strong activation activity and expected to be useful as an agent for the treatment of senile dementia caused by central nervous lesion, especially Alzheimer's disease.

CONSTITUTION: The activation agent for protein kinase C isozyme β ; or γ ; contains a phosphatidylserine derivative of formula I (R1 is acyl residue of myristic acid, palmitic acid or stearic acid; R2 is acyl residue of linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid or docosahexaenoic acid) or its pharmacologically permissible salt, e.g., 1-myristoyl-2-linoleoyl-phosphatidylserine, as an active component. The protein kinase C activation activity of the compound of formula I can be improved by adding a diacylglycerol of formula II (R3 and R4 are acyl residue of 12-22C fatty acid).

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

(19)日本国特許庁(J.P.)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-279311

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/22		8314-4C		
31/66	A A M	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-90522

(22)出願日 平成5年(1993)3月26日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

(71)出願人 000231394

日本商事株式会社
大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号

(72)発明者 田村 泰

千葉県千葉市中央区矢作町990-41

(72)発明者 宗田 靖二

兵庫県神戸市東灘区本山北町4丁目5-11

(72)発明者 矢澤 一良

神奈川県相模原市鶴野森571

(72)発明者 近藤 聖

神奈川県大和市中央林間5-16-4

(54)【発明の名称】 プロテインキナーゼCアイソザイムの活性化剤

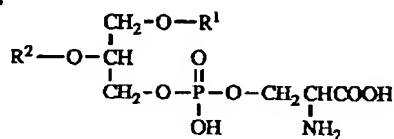
(57)【要約】

療剤として期待される。

【目的】 特定の脂肪酸よりなるホスファチジルセリン誘導体を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイムの活性化剤を提供する。

【構成】 下記一般式

【化1】



(式中、R¹はミリスチン酸、パルミチン酸、またはステアリン酸のアシル残基を表わし、R²はリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、またはドコサヘキサエン酸のアシル残基を表わし、Mは水素原子またはアルカリ金属原子を表わす)で表わされるホスファチジルセリン誘導体又はその薬学上許容しうる塩を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイムβまたはγの活性化剤。

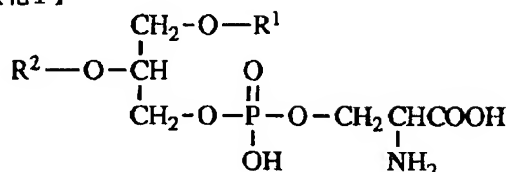
【効果】 強い活性化能を有し、中枢神経障害(記憶障害等)を伴う老人性痴呆症、特にアルツハイマー病の治

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式

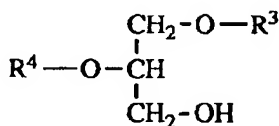
【化1】



(式中、R¹はミリスチン酸、パルミチン酸、またはステアリン酸のアシル残基を表わし、R²はリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、またはドコサヘキサエン酸のアシル残基を表わす)で表わされるホスファチジルセリン誘導体又はその薬学上許容しうる塩を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイムβまたはγの活性化剤。

【請求項2】 下記一般式

【化2】



(式中、R³およびR⁴は独立に、炭素数12~22の脂肪酸のアシル残基を表わす)で表わされるジアシルグリセロールをさらに含有することを特徴とする請求項1記載の活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な老人性痴呆症治療薬として期待される、特定の脂肪酸よりなるホスファチジルセリン誘導体を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイムβまたはγの活性化剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、平均寿命の延長と共に、高齢者が急激に増加し、高齢化社会としての様々な問題が生じている。なかでも、老人性痴呆症の増加は大きな問題である。老人性痴呆症は大別して、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆(SDAT)とに分けられる。アルツハイマー型痴呆は従来は、欧米諸国に比べて我が国での頻度は低いとされていた。しかしながら、近年の成人病の疾病構造の変化と共に、今後我が国でも急激な増加が予想されており、その発症、進展の機構について精力的な研究が進められている。SDATにおける1つの仮説は、アセチルコリン作動系が異常をきたし、コリンアセチル転移酵素活性が低下して脳内アセチルコリンが減少し、記憶や知能に影響を及ぼしているというものである(中村重信、医学のあゆみ、145、p. 291 (1988))。このように、神経機能の障害が関与していると考えられることから、脳内に高濃度に存在するプロテインキナーゼC

2

(脳内の種々のリン酸化酵素)がSDAT発症に関係するものとして注目されている。

【0003】プロテインキナーゼCにはアイソザイムα、β、γが存在することが知られている。このうち、α型はほとんどすべての組織に存在している。β型は、脳、肝臓等の組織に局在し、アルツハイマー病患者の脳(側頭葉組織膜画分)で減少し、かつ海馬膜分画において免疫反応性が低下していることが報告されている(下濱 俊ら、第35回日本神経化学学会大会論文集、p. 92 (1992); Masliah E., Cole G., Shimohama S., Hansen L., De Teresa R., Terry R. D., and Saitoh T., 10, pp. 2113-2124 (1990); 下濱 俊、最近医学、47、p. 602 (1992))。γ型については、中枢神経系のみに存在し、とくに海馬、大脳、小脳の皮質にも局在し、シナプスの長期増強、いわゆる記憶の現象に関与したり、神経刺激伝達やチャンネルの修飾などシナプスの可塑性に関係していることが知られている(西塚泰美、化学と工業、44、p. 123 (1991))。

【0004】これらプロテインキナーゼCは西塚らによって発見されたカルシウム依存性の蛋白リン酸化酵素の一種で、種々の細胞内情報伝達系において中心的な役割を果たすことが、近年報告されている。

【0005】例えば、Pepeuらの研究では、老齢脳のアセチルコリンの放出は、若齢のものに比べ40%低下していたが、牛脳のホスファチジルセリンを8日間投与したところ、6割程度の回復が認められている(F. Casamenti, C. Scali, and G. Pepeu, Eur. J. Pharmacol., 194, p. 11 (1991))。また、臨床的には、AmaducciらとSMIDグループは、アルツハイマー型痴呆症の疑いのある142名の患者を対象に牛脳ホスファチジルセリンとプラセボを投与した結果、3ヵ月の治療後、重症度の高い群では20の心理的尺度のうち3つでプラセボ群よりも実薬群の成績が優れていたと報告されている(L. Amaducci et al., Psychopharmacology Bulletin, 24, p. 130 (1988))。

【0006】しかしながら、天然物である牛脳ホスファチジルセリンを医薬として用いることは、生体からの蛋白質の混入等を考えると問題が多い。また、牛脳ホスファチジルセリンは、種々の脂肪酸から構成される混合物であり、構成脂肪酸組成を特定した場合に、どのような活性が発現するかは全く調べられていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、蛋白質等の不純物の混入の心配がなく、プロテインキナーゼC、とくにそのアイソザイムβ及びγ活性化能の高いプロテインキナーゼC活性化剤を提供することを目的とする。

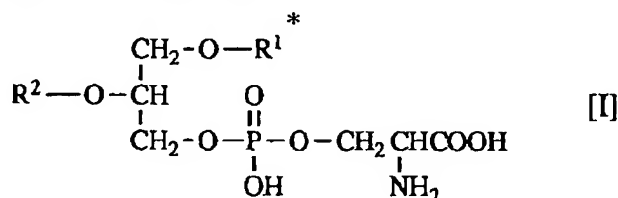
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、分子種の明確なホスファチジルセリンを合成し、これらについてプロテインキナーゼCアイソザイムの活性化について種

3

4

々検討したところ、特定の脂肪酸を構成成分とするホスファチジルセリンのみがアイソザイム β 及び γ に対する強い活性化能を有することを見だし、本発明を完成するに至った。



【0011】(式中、 R^1 はミリスチン酸、パルミチン酸、またはステアリン酸のアシル残基を表わし、 R^2 はリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、またはドコサヘキサエン酸のアシル残基を表わす)で表わされるホスファチジルセリン誘導体又はその薬学上許容しうる塩を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイム α 又は γ の活性化剤に関する。

【0012】薬学上許容しうる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、リン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等を例示することができるが、とくにナトリウム塩及びカリウム塩が好ましい。

【0013】上記一般式で表わされるホスファチジルセリン誘導体としては、例えば、

1-ミリスチル-2-リノレオイル-ホスファチジルセリン

1-ミリスチル-2-リノレノイル-ホスファチジルセリン

1-ミリスチル-2-アラキドノイル-ホスファチジルセリン

1-ミリスチル-2-ドコサヘキサノイル-ホスファチジルセリン

1-パルミトイル-2-リノレオイル-ホスファチジルセリン

1-パルミトイル-2-リノレノイル-ホスファチジルセリン

1-パルミトイル-2-アラキドノイル-ホスファチジルセリン

1-パルミトイル-2-ドコサヘキサノイル-ホスファチジルセリン

1-ステアロイル-2-リノレオイル-ホスファチジルセリン

1-ステアロイル-2-リノレノイル-ホスファチジルセリン

1-ステアロイル-2-アラキドノイル-ホスファチジルセリン

1-ステアロイル-2-ドコサヘキサノイル-ホスファチジルセリン

等を挙げることができる。

【0014】これらの化合物は、特願昭52-8962※50

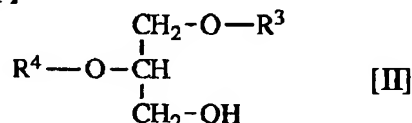
*【0009】すなわち本発明は、一般式【I】
【0010】
【化3】

※2号公報に記載された方法により得られる混酸型1, 2-ジアシル-ホスファチジルコリンを、特願昭61-238793号公報に記載の方法により塩基交換することにより製造される。

【0015】すなわち、グリセロホスホリルコリンを出発原料として、化学合成により目的の脂肪酸を有する単酸型1, 2-ジアシル-ホスファチジルコリンを得、次いでホスホリパーゼA2の酵素反応により、目的の脂肪酸を有する1-アシルグリセロホスホリルコリンを得る。さらに、1-アシルグリセロホスホリルコリンから所望の高度不飽和脂肪酸を化学合成により2位に導入し、混酸型1, 2-ジアシル-ホスファチジルコリンを得、次いでホスホリパーゼDの酵素反応により、目的の混酸型1, 2-ジアシル-ホスファチジルセリンを得ることができる。

【0016】さらに本発明は、下記一般式【II】

【化4】



(式中、 R^3 および R^4 は独立に、炭素数12~22の脂肪酸のアシル残基を表わす)で表わされるジアシルグリセロールをさらに含有することを特徴とする、一般式【I】で表わされるホスファチジルセリン誘導体又はその薬学上許容しうる塩を有効成分とするプロテインキナーゼCアイソザイム β 又は γ の活性化剤に関する。

【0017】上記一般式【II】で表わされるジアシルグリセロールを構成する炭素数12~22の脂肪酸としては、オレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ベヘン酸等を例示することができる。

【0018】上記一般式【I】で表わされるホスファチジルセリン誘導体は、トリトンX-100を用いたミックスセル法によるプロテインキナーゼC活性化能の測定から、とくに上記一般式【II】で表わされるジアシルグリセロール存在下に、強い活性化能を有することが明らかとなった。ちなみに、上記一般式【I】で表わされるホスファチジルセリン誘導体のうち、飽和脂肪酸よ

り構成されるホスファチジルセリン（以下、飽和型ホスファチジルセリンとも称する）や不飽和度が1である脂肪酸残基を2位に有するものは活性が弱く、また、高度不飽和脂肪酸であるイコサペンタエン酸残基を有するものも活性が低く、特定の不飽和脂肪酸を2位に有することが強い活性の発現に必須であることが認められた。

【0019】本発明の活性化剤は、治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤とすることができる。これらの製剤は活性成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

【0020】経口投与用の固形製剤を製造するには、活性成分と、賦形剤、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸などを混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸、メタクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、活性成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

【0021】経口投与用の液状製剤を製造するには活性成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0022】注射剤を製造するには活性成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳剤、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌ろ過してアンブルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥

し、用時溶解型の注射剤としてもよいし、活性成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

【0023】直腸投与剤を製造するには活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加湿して溶解し型に流しこんで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。

【0024】皮膚外用剤を製造するには活性成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合したのちポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。吸入剤を製造するには活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解又は分散して耐圧容器に充填しエアゾール剤とする。

【0025】本発明の活性化剤の投与量は、ホスファチジルセリンまたはその薬学上許容しうる塩の重量として、患者の年齢、体重及び病態によって異なるが、通常1日約1mg〜1000mgであり、1乃至数回に分けて投与することが望ましい。

【0026】

【実施例】以下、本発明を実施例及び試験例により詳細に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例、試験例に限定されるものではない。

【0027】参考例 1

(a) 1-ステアロイル-2-リノレオイルホスファチジルコリンの合成
リノール酸(99%) 2.53g(9mmol)とN,N'-カルボニルジイミダゾール1.75g(10.8mmol)を無水テトラヒドロフランに溶解し、窒素気流下室温で約1時間反応させた。ついで、この反応液に1-ステアロイル-L-3-グリセロホスホリルコリン1.63g(3mmol)を加え、さらに触媒として、水素化ナトリウム(40%) 400mgとイミダゾール1gとを乾燥ジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略す) 10ml中で約1時間反応させて調製したイミダゾールナトリウム-DMSO溶液(2.7ml)及び無水ピリジン1.5mlを加えた後、室温にて3時間反応させた。終了後、反応液を1N塩酸-メタノールで中和し、クロロホルム-メタノール(2:1) 300ml、水60mlを加えて分液漏斗で分液し、下層を分取して減圧濃縮した。濃縮液は、クロロホルム-メタノール-水(65:25:4) 100ml、エタノール100ml、アンバーライトMB-3型樹脂40mlを加えて処理後、樹脂をろ別し、得られたろ液を減圧濃縮した。この濃縮物を少量のクロロホルムに溶解し、あらかじめクロロホルムで活性化したシリカゲル(100g)カラ

ムにかけ、クロロホルム-メタノール(9:1)600 ml, クロロホルム-メタノール-水(65:25:4)1000 mlで順次溶出させた。得られた溶出分画からTLC分析を指標として目的画分を集め、目的物2.57 g(80%)を得た。

【0028】本物質は、TLC分析(シリカゲルプレート、展開溶媒:クロロホルム-メタノール-水(65:25:4))を行ったところ、沃素及びリンモリブデン酸による検出で単一のスポットを与え、そのR_f値は市販のジステアロイル- α -グリセロホスホリルコリン(シグマ製)とほぼ一致した。

【0029】(b)1-ステアロイル-2-リノレオイルホスファチジルセリンの合成

L-セリン8.4 g(80 mmol)を0.1 M CaCl₂を含む0.1 M 酢酸緩衝液20 ml(pH 5.6)に溶解後、ホスホリパーゼD(186単位/mg, 東洋醸造製)10 mgを加えた。ついで、(a)で得られた1-ステアロイル-2-リノレオイルホスファチジルコリン1.77 g(2 mmol)をクロロホルム50 mlに溶解したものを加え、30℃にて約4時間反応させた。終了後、反応液に、2 N塩酸20 ml, クロロホルム190 ml, メタノール120 ml, 水20 mlを加え、分液ロートで分液し、下層を分取して減圧濃縮した。得られた濃縮液にクロロホルム-メタノール-0.1 N塩酸(2:1:0.2)250 mlを加えて分液し、下層を分取して減圧濃縮した。この濃縮物を少量のクロロホルム-メタノール-酢酸(80:20:3.5)に溶解し、あらかじめ同じ溶媒系で活性化したシリカゲル(170 g)カラムにかけ、同じ溶媒系で溶出させた。得られた溶出分画からTLC分析を指標として目的画分を集め、目的物1.05 g(54%)を得た。ついで、このものをクロロホルム-メタノール(2:1)50 mlに溶解し、0.1 M炭酸水素カリウム溶液28 mlを加えて室温で30分間攪拌した。終了後、クロロホルム-メタノール(2:1)130 mlを加えて分液し、下層を集め、乾固するまで減圧濃縮した。乾固物をクロロホルムに溶解し、アセトンから再結晶して白色結晶1.00 g(53%)を得た。

【0030】本物質は、TLC分析(シリカゲルプレート、展開溶媒:クロロホルム-メタノール-酢酸(80:20:3.5))を行ったところ、沃素及びリンモリブデン酸、ニンヒドリン試薬による検出で単一のスポットを与え、そのR_f値は市販の牛脳ホスファチジルセリン(フナコシ製)とほぼ一致した。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 0.89(6H), 1.25(42H), 1.58(4H), 2.03(4H), 2.29(4H), 2.76(2H), 3.87(1H), 3.95(2H), 4.11(2H), 4.36(2H), 5.14(1H), 5.34(4H), 8.20(3H)。

【0031】その他の不飽和脂肪酸のアシル残基を有するホスファチジルセリンも上記と同様にして合成し、同

定した。

【0032】実施例 2

(a) プロテインキナーゼCの精製

ラット脳の可溶性画分を、イオン交換クロマトグラフィー(DEAEトヨパール-S)、疎水性クロマトグラフィー(HiLoad 26/10 Phenyl Sepharose High Performance)、ゲルろ過クロマトグラフィー(HiLoad 26/60 Superdex 200 prep)、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー(Hydroxyapatite type C, 高研)に付することにより、各アイソザイムの単離、精製を行った。

【0033】

(b) プロテインキナーゼC活性化能の測定

マイクロチューブ(1.5 ml)内に、基質溶液〔70 mM トリス-HCl(pH 7.5)(6 μ l)、150 mM MgCl₂(3 μ l)、1.5 mM CaCl₂(6 μ l)、3 mg/ml ヒストンH1(6 μ l)] 21 μ l、混合ミセル溶液〔ホスファチジルセリン(トリトンX-100の10 mol%)と1, 2-ジオレオイルグリセロール(ジオレイン)に、0.3%トリトンX-100、200 mM トリス-HCl(pH 7.5)を加え、振とうとインキュベーションを行って調製〕9 μ l、酵素溶液〔酵素を精製し、透析によりリン酸とEDTAを除去後、20 mM トリス-HCl(pH 7.5)で希釈〕30 μ lを入れてあらかじめ混合し、氷冷した。チューブを振とうした後、30℃のインキュベーター中で2分間予備インキュベートした。ついで、ATP溶液〔150 μ M(γ -32P) ATP(2 x 10⁵ cpm/mmol)、20 mM トリス-HCl(pH 7.5)を添加〕30 μ lを加えて振とうして反応を開始させ、30℃で15分間インキュベートした。その後、氷冷した25%トリクロロ酢酸溶液100 μ lを加えて振とうし、反応を停止させた。

【0034】反応停止後、チューブ内の全量190 μ lのうち125 μ lを、2.5 x 2.5 cmの正方形に切ったphosphocellulose disk(ワットマン P81)に適下し、リン酸化されたヒストンH1を吸着させた。このイオン交換ろ紙を、5%酢酸溶液中で振とうしながら洗浄し、遊離ATPを洗い流した。この操作を10分x2回行った。洗浄し終わったイオン交換ろ紙を、そのままWheatonのOmni-vialの中に入れた。Atomlight(NEN, NEF-968)を2.6 ml加え、放射能を測定した。

【0035】プロテインキナーゼC活性は、アッセイチューブ1本(反応混合物90 μ l)あたり1分間で、ヒストンH1に転移されたリン酸のモル数で表した(単位: pmol/min/90 μ l)。なお、ホスファチジルセリンとジオレインを加えないでトリトンX-100のみのリビド溶液を使用した場合をブランクとして、全ての測定値よりこのブランクの値を差し引いて活性値

を計算した。種々の濃度のジオレインを用いて、ジオレインによるプロテインキナーゼC活性化のED₅₀を算出した。

【0036】(c) 測定結果

プロテインキナーゼC活性化能の測定結果を第1図～第3図に示す。これらの結果は、プロテインキナーゼCアイソザイム α に対しては、飽和型ホスファチジルコリン及び2位にオレイン酸残基を有するホスファチジルセリンの活性が弱く、他のリノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、イコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸残基を有するものに強い活性を有することを示している。一方、アイソザイム β と γ については、飽和型、2位がオレイン酸及び、意外にも、イコサペンタエン酸残基を有するものは弱い活性しか示さず、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸残基を有するものに強い活性が認められた。

【0037】

【発明の効果】本発明のプロテインキナーゼC活性化剤は、強い活性化能を有すると共に、天然の牛脳ホスファ

チジルセリンを用いる場合のような不純物による副作用の心配はない。本発明のプロテインキナーゼC活性化剤は、中枢神経障害（記憶障害等）を伴う老人性痴呆症、特にアルツハイマー病の治療剤として期待される。

【図面の簡単な説明】

【図1】各種ホスファチジルセリン誘導体を用いた、ジオレインによるプロテインキナーゼCアイソザイム α 活性化におけるED₅₀を示すグラフである。

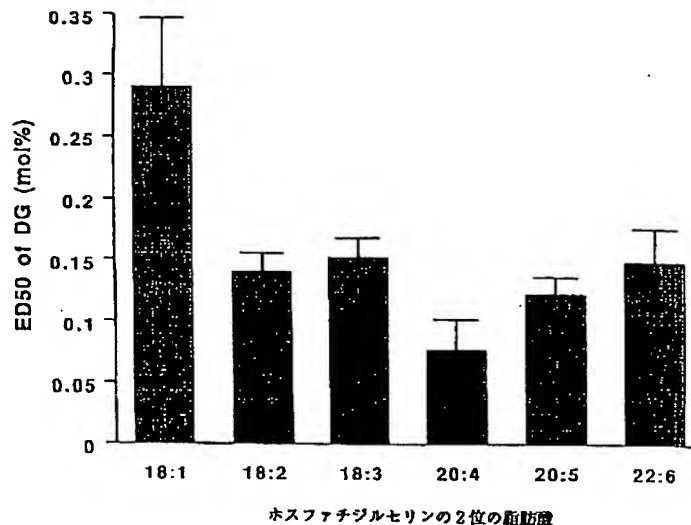
【図2】各種ホスファチジルセリン誘導体を用いた、ジオレインによるプロテインキナーゼCアイソザイム β 活性化におけるED₅₀を示すグラフである。

【図3】各種ホスファチジルセリン誘導体を用いた、ジオレインによるプロテインキナーゼCアイソザイム γ 活性化におけるED₅₀を示すグラフである。

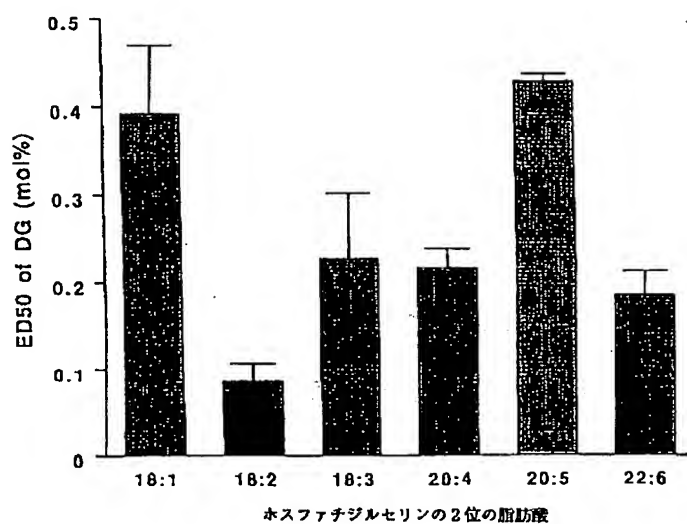
【符号の説明】

18:1はオレイン酸、18:2はリノール酸、18:3はリノレン酸、20:4はアラキドン酸、20:5はイコサペンタエン酸、22:6はドコサヘキサエン酸を示し、DGはジオレインを示す。

【図1】



【図2】



【図3】

